



# INR-streefwaarde voor vitamine K-antagonisten bij voorkamerfibrillatie ligt tussen 2 en 3, niet lager

### Referentie

Pandey AK, Xu K, Zhang L, et al. Lower versus standard INR targets in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Haemost* 2020;120:484-94. DOI: 10.1055/s-0039-3401823

### Duiding

Lorenz Van der Linden, ziekenhuisapotheek UZ Leuven; Departement van Farmaceutische en Farmacologische Wetenschappen, KU Leuven

In Minerva bespraken we een systematische review over de voor- en nadelen van het opvolgen van een langdurige warfarinebehandeling door gespecialiseerde anticoagulatiediensten versus gebruikelijke zorg bij volwassenen met voorkamerfibrillatie. Als uitkomstmaat koos men ondermeer voor TTR (Time in Therapeutic Range) of het percentage INR-waarden binnen het therapeutische interval van 2,0 tot 3,0 (1,2). Ook voor vergelijkingen tussen het effect van vitamine K-antagonisten versus directe orale anticoagulantia (DOAC's) ging men uit van een INR-streefwaarde tussen 2 en 3 (3). Deze keuze berust op het feit dat een INR <2 het risico van een ischemisch CVA doet toenemen zonder risicoreductie in intracranieële bloeding, dat een INR >3 het risico van een ischemisch CVA niet verder doet afnemen en dat we vanaf een INR >3,5 een sterke toename zien in het risico van intracranieële bloedingen (4). Observatieve studies van Oost-Aziatische oorsprong suggereren echter dat een lagere INR potentieel netto beter zou kunnen zijn vanwege een reductie in majeure bloedingen zonder verlies in antitrombotische bescherming (5,6).

Een systematische review en meta-analyse onderzocht het effect van een lage versus een standaard INR-bereik op het risico van trombo-embolie, majeure bloeding en mortaliteit (7). Vijf auteurs screenen onafhankelijk van elkaar zowel Westerse (Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline, Embase, tot juli 2019) als Chinese databanken (China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data, SinoMed, tot september 2019). Men includeerde alleen RCT's bij patiënten met voorkamerfibrillatie die het effect van minstens twee verschillende INR-streefwaarden op trombo-embolische gebeurtenissen en/of bloedingen en/of sterfte onderzochten. Ook de data-extractie en de beoordeling van de methodologische kwaliteit met de Cochrane Collaboration Tool gebeurde telkens door twee onafhankelijke reviewers. Omdat men belangrijke heterogeniteit tussen de studies verwachtte, gebruikte men het **random effects model** om de resultaten te poolen. Men poolde de studieresultaten op twee manieren: lage versus standaard INR-streefwaarde (zoals gedefinieerd in de RCT's) en INR-streefwaarde tussen 1,5 en 2 versus tussen 2 en 3. In een subgroepanalyse verdeelde men de studies op basis van regio (westerse versus Oost-Aziatische studies). Daarnaast voerde men nog vier **sensitiviteitsanalyses** uit: enkel studies met ouderen; met patiënten met intermediair tot hoog risico van trombo-embolie; met alleen patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie; zonder additionele antiplaatjesterapie. In totaal werden er 79 RCT's met een totaal van 12 928 patiënten geselecteerd. Twee studies werden uitgevoerd in Italië, en telkens één in Japan, Nederland, Spanje en de VS. De overige 73 studies werden uitgevoerd in China. Alle studies hadden wegens hun **open-label** opzet een hoog risico van bias.

Vergeleken met een standaard INR-streefwaarde ging een lagere INR-streefwaarde gepaard met een absolute toename van 2,7% in trombo-embolische gebeurtenissen (matige kwaliteit van bewijs) en een absolute daling van 2,2% in majeure bloedingen (matige kwaliteit van bewijs), zonder verschil in mortaliteit (lage kwaliteit van bewijs). Ook voor de analyse waarin men een INR tussen 1,5 en 2 vergeleek met een INR tussen 2 en 3 zag men voor het lagere INR-bereik een absolute toename van 2,2% in trombo-embolische gebeurtenissen (matige kwaliteit van bewijs) en een absolute daling van 2,8% in majeure bloedingen (matige kwaliteit van bewijs), zonder verschil in mortaliteit (lage kwaliteit van bewijs) (*zie tabel*). Deze bevindingen werden bevestigd door de 4 sensitiviteitsanalyses. Leeftijd had dus geen invloed op de resultaten. De subgroepanalyse toonde echter aan dat de relatieve toename in trombo-embolische gebeurtenissen en daling in majeure bloedingen met lagere versus standaard INR-streefwaarde en met INR-streefwaarde 1,5 tot 2 versus 2 tot 3 enkel statistisch significant was in de Oost-Aziatische en niet in de Westerse studies. Mogelijk is deze laatste bevinding het gevolg van een tekort aan power omdat er slechts 5 Westerse studies (n=1 606) geïncludeerd waren. In de grootste studie combineerde men bovendien

een lagere INR-streefwaarde met de toevoeging van een antiplaatjesremmer (8). Mogelijk spelen ook regionale verschillen in de kwaliteit van INR-controle een rol, maar er waren te weinig gegevens om dit hard te maken. Wel bestaat er onderbouwing voor een verschil in farmacogenetica tussen westerse en Oost-Aziatische populaties in de afbraak van warfarine als verklaring voor de resultaten van de subgroepenanalyse (9). Men zag ook een hoger risico voor intracranieële bloedingen bij Aziatische populaties versus Kaukasische Amerikanen bij het nastreven van een vergelijkbare mediane TTR (10).

Tabel. Absolute en relatieve risico's voor trombo-embolie, majeure bloeding en sterfte voor een lagere versus een standaard INR-streefwaarde en voor een INR tussen 1,5 en 2 versus 2,0 en 3,0.

		Studie-specifieke lagere versus standaard INR-streefwaarde	INR 1,5–2,0 versus INR 2,0–3,0
Trombo-embolie	steekproefgrootte	76 RCTs, n=12 577	51 RCTs, n=6 352
	aantal gebeurtenissen: n/N (%)	451/6 386 (7,1%) versus 275/6 191 (4,4%)	198/3 108 (6,4%) versus 148/3 244 (4,6%)
	relatief risico (RR) (95% BI)	1,50 (1,29, 1,74), p<0,00001	1,30 (1,06, 1,60), p=0,01
	heterogeniteit	I <sup>2</sup> =0%	I <sup>2</sup> =0%
Majeure bloeding	steekproefgrootte	61 RCTs, n=10 815	45 RCTs, n=5 784
	aantal gebeurtenissen: n/N (%)	118/5 452 (2,2%) versus 237/5 363 (4,4%)	49/2 809 (1,7%) versus 133/2 975 (4,5%)
	relatief risico (RR) (95% BI)	0,54 (0,44, 0,67), p<0,00001	0,47 (0,34, 0,64), p<0,00001
	heterogeniteit	I <sup>2</sup> =0%	I <sup>2</sup> =0%
Sterfte	steekproefgrootte	32 RCTs, n=7 327	17 RCTs, n=2 564
	aantal gebeurtenissen: n/N (%)	181/3 795 (4,8%) versus 183/3 532 (5,2%)	109/1 279 (8,5%) versus 101/1 285 (7,9%)
	relatief risico (RR) (95% BI)	1,00 (0,85, 1,19), p=0,99	1,06 (0,87, 1,30), p=0,54
	heterogeniteit	I <sup>2</sup> =0%	I <sup>2</sup> =0%

### Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Bij patiënten met voorkamerfibrillatie wordt het risico van trombo-embolie ingeschat met de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-score (11,12). Bij een CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-score =1 bij mannen en =2 bij vrouwen moet anticoagulatie overwogen worden, rekening houdend met het netto klinisch voordeel en de voorkeuren van de patiënt (12-14). Bij een CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-score ≥2 bij mannen en ≥3 bij vrouwen is anticoagulatie sterk aanbevolen, ongeacht het bloedingsrisico (12). Directe orale anticoagulantia (DOAC's) worden als eerste keus aanbevolen, behalve bij patiënten met mechanische kunstkleppen of matige tot ernstige mitralisklepstenose (12). Wanneer men kiest voor een vitamine K-antagonist moet een INR tussen 2 en 3 met een TTR >70% nagestreefd worden (12).

## Besluit

Deze methodologisch kwaliteitsvolle systematische review en meta-analyse van vooral Oost-Aziatische RCT's met een hoog risico van bias toont een statistisch significante daling in majeure bloedingen maar tevens een minstens

even grote statistisch significante toename in trombo-embolische gebeurtenissen met een lagere versus een standaard INR-streefwaarde. Een INR-bereik tussen 2 en 3 blijft bijgevolg aanbevolen.

## Referenties

1. Chevalier P. Opvolging van een anticoagulatietherapie. *Minerva* 2012;11(3):34-5.
2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Optimal warfarin management for the prevention of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation: a systematic review of the clinical evidence. November 2011, Volume 1, Issue 2a.
3. Orale anticoagulatie: nieuwe geneesmiddelen. *Minerva synthese* 22-03-2016.
4. Orale anticoagulantia. *Ebpracticenet* 1/02/2010.
5. You JH, Chan FW, Wong RS, Cheng G. Is INR between 2.0 and 3.0 the optimal level for Chinese patients on warfarin therapy for moderate-intensity anticoagulation? *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:582-7. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2005.02361.x
6. Inoue H, Okumura K, Atarashi H, et al; J-RHYTHM Registry Investigators. Target international normalized ratio values for preventing thromboembolic and hemorrhagic events in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: results of the J-RHYTHM Registry. *Circ J* 2013;77:2264-70. DOI: 10.1253/circj.cj-13-0290
7. Pandey AK, Xu K, Zhang L, et al. Lower versus standard INR targets in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Haemost* 2020;120:484-94. DOI: 10.1055/s-0039-3401823
8. Pérez-Gómez F, Alegría E, Berjón J, et al; NASPEAF Investigators. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1557-66. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.05.084
9. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 update. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102:397-404. DOI: 10.1002/cpt.668
10. Shen AY, Yao JF, Brar SS, et al. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:309-15. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.01.098
11. Indicaties voor en implementatie van antistollingsbehandeling bij voorkamerfibrillatie. *Ebpracticenet*. Laatste update: 14/03/2017. Laatste contextnazicht: 15/01/2020.
12. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020;ehaa612. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
13. Chevalier P. Anticoagulatietherapie bij voorkamerfibrillatie : het risico voorspellen van arteriële trombo-embolie en ernstige bloedingen. *Minerva bondig* 15/02/2017.
14. Wang SV, Franklin JM, Glynn RJ, et al. Prediction of rates of thromboembolic and major bleeding outcomes with dabigatran or warfarin among patients with atrial fibrillation: new initiator cohort study. *BMJ* 2016;353:i2607. DOI: 10.1136/bmj.i2607